

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

PCT/ SE 03 / 0 0 9 5 4

Intyg Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.



(71) Sökande Doxa AB, Uppsala SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 0202998-1
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2002-10-09
Date of filing

REC'D 03 JUL 2003

WIPO PCT

Stockholm, 2003-06-18

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office


Görel Gustafsson

Avgift
Fee

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 668 02 86
08-668 02 86

SYSTEM FÖR TANDFYLLNADSMATERIAL ELLER IMPLANTATMATERIAL

Föreliggande ansökan utgör komplettering till SE-A0-0201920-6 samt SE-A0-0201921-4.

5

Det har överraskande visat sig att ett kalciumbaserat cementsystem innefattande fosfat, vid ett gränsskikt eller ett gap mellan en tand eller ett ben och ett tandfyllnadsmaterial respektive ett implantatmaterial, inte bara erbjuder bildandet av en kemiskt bunden keramisk komposit innefattande apatit, utan också leder till en snabbare läkning av tanden eller benet. Det har visat sig att det sker en kemisk och biologisk integration som leder till extra ytillväxt vilket kemiskt sett minskar gapet mellan tanden/benet och tandfyllnadsmaterialet/implantatmaterialet, men som också, tack vare närvaro av apatit, kommer att ge snabbare biologisk förslutning av gapet. Benets eller tandens läknings- eller tillväxtprocess gynnas av tillförseln av kalcium och fosfor eller apatit från cement-systemet.

15

Kalcium tas således från det kalciumbaserade cementsystemet, t.ex. ett kalcium-aluminatsystem. Under ett ytskikt av apatit som bildas är Ca-halten därför reducerad, vilket medför att gibbsit-fasen av kalciumaluminat kan dominera i det bildade keramiska materialet. Utbredning av denna gibbsitfas kan kontrolleras genom halten Ca och fosfattillsatsen i kontaktzonen.

20

En annan aspekt på hydroxyapatitbildning (HAP-bildning) i samband med den generella mekanismen vid härdning innefattande upplösning och utfällning, är att systemet kan verka för att gynna läkning vid angrepp av tand- eller benvävnad. Härvid remineraliseras det biologiska materialet som förlorat hårdmaterial (sitt biologiskt bildade apatit) genom att Ca-aluminat med fosforkälla reagerar med vatten eller kroppsvätska. Materialet upplöses, dvs. går i lösning och joner som kalcium, aluminat, fosfat, hydroxyl och eventuella tillsatser, såsom fluor, utfälls i alla hålrum, inklusive sådana som härstammar från tidigare benförstörelse. Detta innebär att även karies som ofrivilligt lämnats kvar efter behandling kan remineraliseras. Även annat benmaterial kan gynnas i läkningen på motsvarande sätt, t.ex. relaterat till osteoporos etc.

25

30

Vid kariesangrepp eller annan benförstörelse kan ytan därför förbehandlas med ett cementsystem som innehåller mycket kalcium och fosfor för att underlätta snabb och effektiv bildning av HAP-innehållande material. Ett koncept är att hydratiseringsvätskan innehåller fosforsyra med trikalciumpfosfat samt att cementens bindefas huvudsakligen

35

utgöres av finkornig ($< 5 \mu\text{m}$, företrädesvis $< 1 \mu\text{m}$ kornstorlek) av C_3A (dvs. $3\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$) och/eller C_3S (dvs. $3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$) och/eller C_2S (dvs. $2\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$).

Beträffande beläggning av implantat kan integrationen med benet förbättras och snabbas upp genom:

1. Att HAP bringas att ingå i en beläggning av CAH-HAP på ett implantat av metall, keram eller polymer. Beläggningen tillverkas och hydratiseras före implantering.
2. Påskyndad/ökad HAP-bildning efter implantering genom att ett yttersta skikt har lagts på beläggningen genom extra tillsättning av oreagerad CA + fosfat. Ytskiktet kan innehålla fosfatkälla eller också kan ytan indränkas med fosfat-innehållande vattenlösning.
Effekt: Extra yttillväxt minskar gapet kemiskt, därtill kommer att HAP-närvaro ger snabbare biologisk förslutning av gapet. Se också figurbeskrivning.

Ett annat sätt att erhålla oreagerat material i det yttersta delen av beläggningen är att:

3. Lägga på ett vridmoment på beläggningen strax före eller i samband med implanteringen. Ytskiktet kan innehålla fosfatkälla eller också kan ytan indränkas med fosfat-innehållande vattenlösning.

Effekt: Frigör oreagerat material

CAH = kalciumaluminathydrat systemet

CA = kalciumaluminat, råvara utan vatten/hydratiseringsvätska

HAP = hydroxyapatit

I det följande ges en förklaring till det basiska systemets effekt på spontan bildning av HAP i gränsskikt mellan benvävnad och tillsatt CAH. (Mekanismen gäller givetvis också allmänt vid fosfatnärvaro.) Väte- och divätefosfat (ingående i kroppens buffertsystem) kommer att vilja medverka till en neutralisering vid förändring av pH i dess omgivning. Om CAH material är närvarande erhålls ett basiskt system. Buffertsystemet försöker ta hand om överskott av hydroxyljoner och bilda vatten genom att en förskjutning i buffertsystemet sker från divätefosfaten till vätefosfaten eller till fosfatjon (jon utan väte, en vätejon frigörs som med hydroxyljon bildar vatten). Då jämvikten förskjuts mot fosfat, höjs fosfathalten i lösningen och tillsammans med Ca-joner och hydroxyljoner bildas apatit = Calciumfosfathydroxid = $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$. Apatit har låg löslighetsprodukt vilket gynnar utfällningen av apatiten i det omgivande systemet med överskott av Ca, hydroxyljoner och tendensen att driva buffertsystemet mot fosfat.

Generellt gäller vidare för cementsystemet:

- 5 1. Tillsatsen av vattenlöslig fosfat kan åstadkommas genom tillsats av fas som bildar fosfatjoner under hydratiseringen (t.ex. P_2O_5 , aktivt glas innehållande fosfor, bioglas, Apatit-Wollastonit glas). Även tillsats av element som levererar fosfat i vatten, t.ex. trikalciumfosfat, alkali salter, inryms i begreppet "tillsats av vattenlöslig fosfat".
- 10 2. Det går även att tillföra fosfor genom att förbelägga korn (filler eller cement) med fosfat eller fosfor. Denna förbeläggning kan enkelt ske genom att t.ex. fosforsyrakristaller löses i ett inert lösningsmedel, t.ex. isopropanol. Filler samt cementkorn blandas sedan i isopropanolen varefter isopropanolen drivs av och fosfat/fosfor blir kvar på kornen.
- 15 3. Det går även att bilda fasta lösningar mellan cementfaser (kalciumsilikater eller kalciumaluminater) och fosfor, enligt de principer som behandlas i SE-A0-0103189-7. Hält fosfor som går att lösa in i cementen är <10 atom-%, företrädesvis <5 atom-%.
- 20 4. Även andra apatiter än hydroxyapatit, som fungerar bra i kroppen innefattas i begreppet "apatit" och kan i föreliggande text även inläsas i begreppet "hydroxyapatit", t.ex. klorapatit, karbonatapatit, fluorapatit samt magnesiumapatit. Klorapatit kan enkelt bildas genom att klor löses i hydratiseringsvätskan alternativt genom lättlösligt salt inkorporeras i materialet. Karbonatapatit kan bildas genom hydratisering i kolsyrad fosforsyra. Fluorapatit kan bildas genom tillsats av fluor t.ex. i form av LiF som accelerator och magnesiumapatit kan
- 25 bildas genom utfällningsreaktion vid bildning av apatit med Mg i vattenlösningen.

30

FIGURBESKRIVNING

I det följande kommer mekanismen vid implantering att beskrivas i större detalj med hänvisning till en föredragen utföringsform och med hänvisning till figurerna, av vilka:

- 35 Fig. 1 i tvärsnitt visar en yttre del av ett implantat med en beläggning,
Fig. 2 i tvärsnitt visar delen enligt Fig. 1, försedd ett extra yttersta skikt,

P1717

4

Ink. t. Patent och ...

2002-10-09

Huvudfaxen Kossen

Fig. 3 i tvärsnitt visar delen enligt Fig. 2 omedelbart efter det att den implanterats mot en biologisk vägg.

Fig. 4 visar systemet enligt Fig. 3, efter cirka en timme,

Fig. 5 visar systemet enligt Fig. 3-4 efter inläkning.

5

I figurerna symboliserar detalj nr. 1 ett implantat med ett substrat av metall, keram eller polymer. I Fig. 1 visas hur ett beläggningsskikt 2 av CAH-HAP har lagts på och hydratiserats. I Fig. 2 visas hur ett extra, yttersta skikt 3 har lagts på på beläggningen 2 precis innan implanteringen skall utföras. Beläggningsskiktet 2 uppvisar lämpligen en tjocklek av 0,5-20 μm , företrädesvis mindre än 10 μm , och än mer föredraget 0,5-3 μm . Det yttre skiktet 3 uppvisar lämpligen en tjocklek av 0,5 - 10 μm , företrädesvis mindre än 5 μm , och än mer föredraget 0,5 - 3 μm . Det yttre skiktet 3 utgöres av oreagerad CA (utan hydratiseringsvätska) som innefattar fosfat. Kristallstorlek hos faserna i skiktet 2 och/eller 3 är högst 5 μm , företrädesvis mindre än 1 μm .

15

I Fig. 3 visas hur implantatet 1 med beläggningsskiktet 2 och det yttre skiktet 3 har implanterats mot en biologisk vägg hos existerande hårdvävnad, vanligen benvävnad, 4 hos patienten. Omedelbart efter implanteringen finns det ett gap x av i storleksordningen 10 μm mellan implantatets yttre yta och hårdvävnaden, vilket gap alltid kommer att uppkomma även om implantatet läggs helt an mot hårdvävnaden.

20

I Fig. 4 visas hur gapet, efter ca en timme, har krympt till ett gap x' av omkring 7 μm . Detta beror på att det yttre oreagerade skiktet 3 har hydratiserat till ett hydratiserat skikt 3', varvid normalt 1-3 μm yttillväxt uppstått genom kemisk masstillväxt på det yttre skiktet 3, 3'. Denna masstillväxt beror på upptagning i det oreagerade skiktet 3 av vatten, kroppsvätska eller hydratiseringsvätska.

25

I Fig. 5 visas hur implantatet 1 integrerats med hårdvävnaden 4 efter inläkning 4'. Läkningen och integreringen går extra snabbt eftersom Ca-joner och fosfat/apatit tillförs området via beläggningen 2 och det yttre skiktet 3. Den biologiskt inducerade tillväxten av ny benvävnad 4' förenas med det yttre tillväxta skiktet 3'. Den biologiskt relaterade tillväxten påverkas positivt av HAP-närvaron. Gapets storlek har enligt ovan minskats genom den kemiska påbyggnaden av skikt 3', vilket i sig påskyndar den biologiska utfyllnaden av ny benvävnad 4' i gapet.

35

PATENTKRAV

1. System för tandfyllnadsmaterial eller implantatmaterial, innefattande en vatten-
baserad hydratiseringsvätska samt ett pulvermaterial vars bindefas huvudsakligen
5 utgöres av ett kalciumbaserat cementsystem, vilket pulvermaterial uppvisar förmågan
att efter genomdränkning med den med bindefasen reagerande hydratiseringsvätskan
hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, k ä n n e t e c k n a t a v att sagda
pulvermaterial och/eller sagda hydratiseringsvätska innefattar vattenlöslig fosfat eller
fas som förmår bilda vattenlöslig fosfat, varigenom systemet uppvisar förmåga att under
10 hydratiseringen bilda apatit.
2. Pulvermaterial vars bindefas huvudsakligen utgöres av ett kalciumbaserat cement-
system, vilket pulvermaterial uppvisar förmågan att efter genomdränkning med en med
bindefasen reagerande hydratiseringsvätska hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt
15 material, k ä n n e t e c k n a t a v att pulvermaterialet innefattar vattenlöslig fosfat eller
fas som förmår bilda vattenlöslig fosfat, varigenom cementsystemet uppvisar förmåga
att under hydratiseringen bilda apatit.
3. Vattenbaserad hydratiseringsvätska för ett pulvermaterial vars bindefas huvud-
20 sakligen utgöres av ett kalciumbaserat cementsystem, vilket pulvermaterial uppvisar
förmågan att efter genomdränkning med den med bindefasen reagerande hydratiserings-
vätskan hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, k ä n n e t e c k n a d a v att
hydratiseringsvätskan innefattar vattenlöslig fosfat eller fas som förmår bilda vatten-
löslig fosfat, varigenom cementsystemet uppvisar förmåga att under hydratiseringen
25 bilda apatit.
4. System för bonding mellan en tand eller ett ben och ett tandfyllnadsmaterial
respektive ett implantatmaterial, vilket tandfyllnads/implantatmaterial innefattar ett
kemiskt bundet keramiskt material, k ä n n e t e c k n a t a v att det innefattar en vatten-
30 baserad hydratiseringsvätska samt ett pulvermaterial vars bindefas huvudsakligen
utgöres av ett kalciumbaserat cementsystem, vilket pulvermaterial uppvisar förmågan
att efter genomdränkning med den med bindefasen reagerande hydratiseringsvätskan
hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, varvid sagda pulvermaterial
och/eller sagda hydratiseringsvätska innefattar vattenlöslig fosfat eller fas som förmår
35 bilda vattenlöslig fosfat, varigenom bondingsystemet uppvisar förmåga att under
hydratiseringen bilda apatit.

5. Pulvermaterial för ett bondingsystem för bonding mellan en tand eller ett ben och ett tandfyllnadsmaterial respektive ett implantatmaterial, vilket tandfyllnads/implantatmaterial innefattar ett kemiskt bundet keramiskt material, kännetecknat av att det innefattar en bindefas som huvudsakligen utgöres av ett kalciumbaserat cementsystem, varigenom pulvermaterialet uppvisar förmågan att efter genomdränkning med en med bindefasen reagerande hydratiseringsvätska hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, och att pulvermaterialet innefattar vattenlöslig fosfat eller fas som förmår bilda vattenlöslig fosfat, varigenom bondingsystemet uppvisar förmåga att under hydratiseringen bilda apatit.
6. Vattenbaserad hydratiseringsvätska för ett bondingsystem för bonding mellan en tand eller ett ben och ett tandfyllnadsmaterial respektive ett implantatmaterial, vilket tandfyllnads/implantatmaterial innefattar ett kemiskt bundet keramiskt material, kännetecknat av att sagda bondingsystem utgöres av ett kalciumbaserat cementsystem innefattande en bindefas som uppvisar förmågan att efter genomdränkning med den med bindefasen reagerande hydratiseringsvätskan hydratisera till ett kemiskt bundet keramiskt material, varvid hydratiseringsvätskan innefattar vattenlöslig fosfat eller fas som förmår bilda vattenlöslig fosfat, varigenom bondingsystemet uppvisar förmåga att under hydratiseringen bilda apatit.
7. Pulvermaterial enligt något av kraven 2 eller 5, kännetecknat av att fosfat eller fosfatbildande fas föreligger i form av korn som är förbelagda med material innefattande fosfat eller fosforinnehållande fas.
8. Pulvermaterial enligt något av kraven 2 eller 5, kännetecknat av att fosfat eller fosfatbildande fas föreligger i form av att cementsystemet innefattar fosforinnehållande fas i fast lösning i cementsystemet.
9. System enligt krav 1 eller 4, kännetecknat av att bindefasen huvudsakligen utgöres av finkornig $3\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ och/eller $3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$ och/eller $2\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$, företrädesvis med en medelkornstorlek av högst $5 \mu\text{m}$ och än mer fördraget högst $1 \mu\text{m}$, samt att hydratiseringsvätskan innefattar fosforsyra med trikalciumfosfat.
10. Implantatmaterial innefattande ett substrat, kännetecknat av att sagda substrat uppvisar ett hydratiserat beläggningsskikt (2) av ett system enligt krav 1.

P1717

7

Ink. t. Patent- och ...

2002-10-09

Hans-Eriksson

11. Implantatmaterial enligt krav 10, kännetecknat av att beläggningsskiktet (2) uppvisar en tjocklek av 0,5-20 μm , företrädesvis mindre än 10 μm , och än mer föredraget 0,5-3 μm .

5 12. Implantatmaterial enligt krav 10 eller 11, kännetecknat av att det utanpå beläggningsskiktet (2) uppvisar ett yttre skikt (3) av ett pulvermaterial enligt krav 2.

10 13. Implantatmaterial enligt krav 12, kännetecknat av att det yttre skiktet (3) uppvisar en tjocklek av 0,5 – 10 μm , företrädesvis mindre än 5 μm , och än mer föredraget 0,5 – 3 μm .

14. Implantatmaterial enligt krav något av kraven 10-13, kännetecknat av att i skiktet (2, 3) förekommande kristallstorlek är högst 5 μm , företrädesvis mindre än 1 μm .

15

Ink. t. Patent- och reg. verket

2002-10-09

Huvudfören Kassan

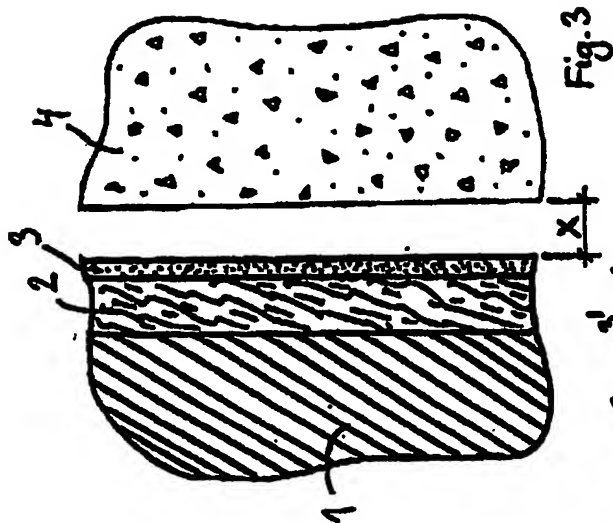


Fig. 3

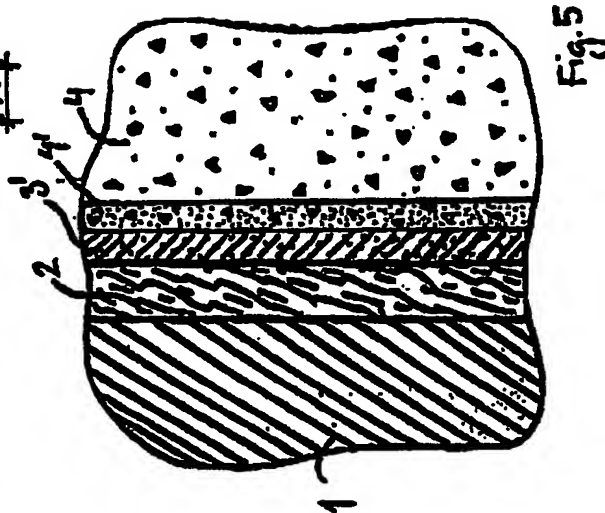


Fig. 5

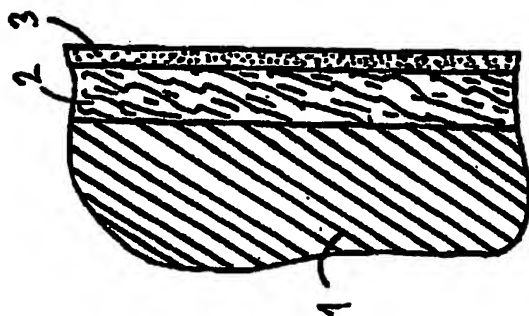


Fig. 2

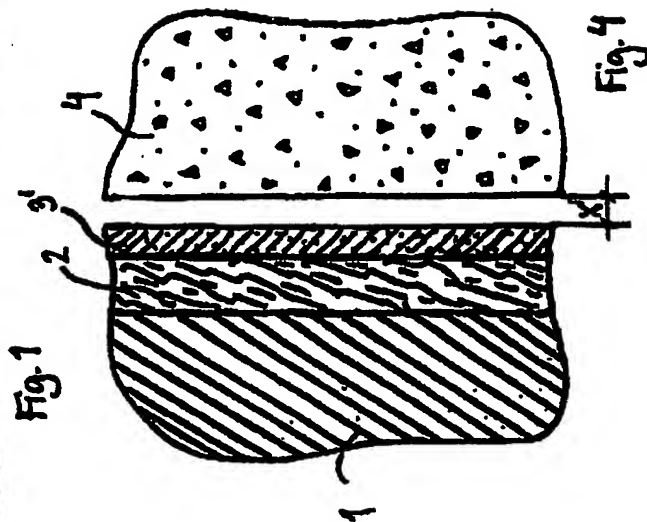


Fig. 4

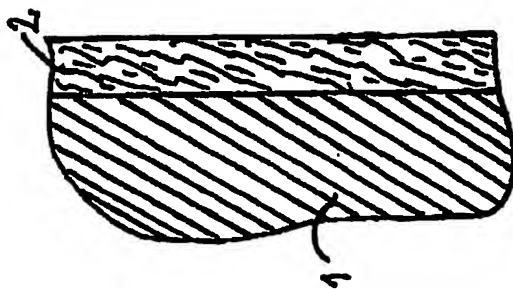


Fig. 1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.